

종 설(Review)

비스포스포네이트의 치료 기간

¹서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과, ²연세대학교 의과대학 내과학교실김경민¹ · 이유미²

Duration of Bisphosphonate Treatment

Kyoung Min Kim¹ and Yumie Rhee²¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine;²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Large, randomized, controlled trials have demonstrated the efficacy of bisphosphonates (BP) in terms of improving bone mineral density (BMD) and reducing fracture risk. Consequently, bisphosphonates are used widely in the treatment of osteoporosis. Recently, however, several safety issues regarding the long-term use of BP, especially BP-related osteonecrosis of the jaws and atypical fractures, have been noted and have emerged as a limitation of their clinical use. Although the absolute risk is very small, the risks could increase with the long-term use of BP. The anti-fracture efficacy of BP is not sustained after treatment for 5-10 years. Therefore, recommendations suggest that a drug holiday be considered after 5 years of treatment for patients at low risk of fracture. However, as the individual fracture risk varies, the treatment duration should be based on individual clinical risk factors and bone metabolism status. Moreover, recommendations regarding monitoring after discontinuing and reinitiating BP await further studies. (Korean J Med 2014;87:151-155)

Keywords: Bisphosphonates; Osteoporosis; Safety; Drug holiday

여성의 경우, 폐경 후 50%의 여성에서 에스트로겐 부족에 의해 골재형성이 증가되어 골소실이 발생하고 골절 가능성이 높아지는 골다공증을 경험한다[1]. 노인에서도 비타민 D 부족과 부갑상선호르몬의 증가, 근육부족 등의 노화에 따른 생리학적 변화 및 영양학적 문제로 피질골까지 포함된 골다공증을 경험하면서 대퇴부 골절이 발생하고 이는 사망으로까지 이어진다[2]. 대퇴부 골절 관련 사망률은 특히 나이가 증가할수록, 그리고 여성에서보다 남성에서 초기 사망률이 더 높은 것으로 나타난다[2,3]. 또한, 비교적 심각도가 낮

다고 사료되던 척추 골절을 경험한 경우에도 경험하지 않은 사람보다 생존율이 더 낮다는 것이 보고되어 골다공증성 골절은 그 정도에 따라 차이가 있기는 하나 사망률과 연관되는 것으로 알려졌다[4]. 최근 노령화와 더불어 골다공증은 남녀 모두에서 더욱 증가하고 있으며 최근 국민건강영양조사를 통한 분석에 따르면 우리나라 50세 이상에서 남자의 경우 7.5%가 골다공증이며 여성에서는 35.5%가 골다공증인 것으로 나타났으며 골감소증까지 포함하는 경우 그 빈도는 훨씬 더 증가하게 된다[5]. 이렇듯 골다공증 및 이로 인한 골

Correspondence to Yumie Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea
Tel: +82-2-2228-1973, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: yumie@yuhs.ac

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절은 중장년, 노년층의 심각한 질환이며 국가적으로도 의료비 상승과 국민의 삶의 질을 결정짓는 중요한 요소가 된다.

의학의 눈부신 발전으로 골다공증의 치료제로 여성호르몬, 칼시토닌을 시작으로 비스포스포네이트, 탈록시펜, 부갑상선호르몬이 국내에서도 승인되었다. 이들 약제 중 비스포스포네이트는 1995년에 처음 알렌드로네이트(alendronate)가 승인되어 사용된 이래 리제드로네이트(risedronate), 졸레드로네이트(zoledronate), 이반드로네이트(ibandronate)가 차례로 골다공증 약제로 승인되면서 현재 골다공증 약제 시장의 90% 이상을 차지하고 있다[6]. 비스포스포네이트는 대규모의 임상연구를 통해 우수한 항골절 효과를 입증한 바 있다. 평균 3-4년의 대규모 임상연구를 통해 골다공증 환자의 골절 발생률을 척추의 경우 40-70%, 비척추 부위는 30-40%, 그리고 고관절 골절의 경우에도 30-40% 정도의 항 골절 효과를 가지는 것으로 나타났다[7,8]. 이러한 우수한 항 골절 효과를 갖는 다양한 약제의 개발은 최근 노령화에도 불구하고 골다공증성 골절의 감소에 기여해 왔다[9].

그러나 최근 비스포스포네이트의 장기 복용의 안정성과 관련된 몇 가지 우려로 유지 여부를 결정할 때 단순히 효과만 고려하기보다 최근 이슈가 된 안정성 문제도 고려해야 한다. 여성호르몬의 경우도 Women's Health Initiative에서 처음으로 골절에 대한 확실한 효과가 입증되었지만 아쉽게도 이미 알고 있던 유방암과 심부정맥혈전증에 대한 위험 외에 심혈관계 질환에 대한 위험 증가가 밝혀지면서 골다공증의 치료제로서는 더 이상 인정되지 않는다. 한편 유일한 골형성 촉진제인 부갑상선호르몬의 경우는 장기간 고용량으로 시행한 동물실험에서의 골종양 발생 결과 때문에 임상연구가 조기종료 되었다[10]. 따라서 투약 가능 기간이 24개월로 제한되어 있다. 한편, 비스포스포네이트는 강력한 골흡수 억제 효과를 보이며 이 약제의 경우는 매우 골 특이적이기 때문

에 비교적 안전한 약제로서 10년 이상까지도 투약되어 왔다. 그러나 최근 수년간 비스포스포네이트 투약 후 심각한 부작용으로 악골괴사와 비전형적 대퇴골절이 대두되었다[11-13]. 실제 임상적으로 드물게 골절에 발생하며 골다공증성 대퇴골절을 예방하는 효과를 고려해 본다면 유익이 위험을 상회한다고 사료되긴 하지만 결국 골다공증 치료의 기간을 얼마나 할 것인가에 대한 중요한 이슈를 낳았다.

비스포스포네이트의 장기투약에 대한 효과 자체를 직접적으로 입증한 연구는 없다. 그러나 초기 임상시험을 연장하여 6-10년까지 비스포스포네이트의 장기 복용에 대한 효과를 관찰한 임상연구로는 Alendronate (Fracture Intervention Trial Long-Term EXtension [FLEX]), Zoledronic acid (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid ONce Yearly-Pivotal Fracture Trial [HORIZON-PFT] extension), Risedronate [Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multi National Trial (VERT-MN) extension]이 있다[14-16]. 먼저 알렌드로네이트의 10년 투약 효과를 보고한 FLEX 연구는 이전 4년간의 알렌드로네이트의 골밀도 상승 및 항골절 효과를 보고한 FIT 연구를 연장한 연구였다. FIT 연구에 참여한 대상자들을 종료 이후에 모두 1년간 알렌드로네이트를 투여한 다음에 다시 위약군과 알렌드로네이트 투약군으로 나누어서 추가 5년간 연구를 시행한 10년 연구였다. 추가 5년간의 연구에서 골밀도의 경우, 척추 골밀도의 경우, 5년 사용 후 지속 5년 사용에서 추가적인 증가소견을 보였으나 대퇴부 골밀도의 경우, 5년 사용 후 지속 5년 사용에서 추가적인 증가소견을 보이지는 않았다. 그러나 한편으로는 5년 사용 후 중단군에서는 유의하게 대퇴부 골밀도의 감소가 발생하였고, 5년 사용 후 추가 5년 유지군에서는 대퇴부 골밀도가 감소하지 않고 유지되었다는 점 역시 간과해서는 안 될 점으로 생각된다. 그러나 항골절 효과의 경우에 있어서는 다소 실망스러운

Table 1. Clinical studies reporting long term effect of bisphosphonates against fractures

Bisphosphonate	Core registration study		Extension study		Ref.
	Study year	Fracture risk	Study year	Fracture risk	
Alendronate (Fosamax)	0-4	Placebo 21% vs. Alendronate 10.6%	5-10	Placebo 16.9% vs. Alendronate 17.7%	[15]
Risedronate (Actonel)	0-3	Placebo 32.1% vs. Risedronate 20.5%	4-5 6-7	Placebo 32.1% vs. Risedronate 19.3% Risedronate 13.3%	[14]
Zoledronate (Reclast)	0-3	Placebo 20.0% vs. Zoledronate 9.3%	4-6	Placebo 12.0% vs. Zoledronate 8.6%	[16]

결과를 보여준 바 있다. 임상적 척추골절의 경우에는 추가 5년 사용군에서 유의하게 골절이 적게 발생하였으나 비척추골절의 경우에는 대조군과 약제 투여군에서의 발생률의 차이가 보이지 않았다[15]. 이러한 결과 즉, 골밀도의 유지 혹은 상승 효과는 보이나 항골절 효과에 있어서의 유의한 차이를 확인할 수 없었던 결과는 졸레드로네이트를 3년간 사용 후 추가 3년을 사용한 HORIZON-PFT 6년 연구나 리제드로네이트의 7년 사용에 대한 결과를 보고한 VERT-MN에서도 비슷하게 관찰되었다. 그러나 이러한 장기간의 비스포스포네이트 사용 연구들은 모두 처음부터 장기간 효과를 보기 위한 Placebo-Controlled Randomized Trial은 아니라는 점에서 결과의 해석에 주의를 기울여야 한다. 미국 식약청 소속 Whitaker 박사(Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Committee)와 실제 논문 작성 및 발표에 관여했던 Black 박사가 *New England Journal of Medicine*에 이에 대한 자세한 사후 분석 결과들을 눈여겨 볼 필요가 있다. 우선 Whitaker 등[17]의 분석을 보면 이들 세 가지 약제를 5년 이상 투약할 경우 골밀도로 보면 대퇴부는 유지되고 척추부는 지속적으로 증가하는 것으로 분석되었다. 투약중지를 한 경우에도 첫 1-2년 동안 대퇴부 골밀도는 감소하다가 유지되고 척추부 골밀도는 계속 증가하는 양상을 보였다. 애초에 계획되었던 목표가 골절에 대한 것이 아니었고 연장하면서 표본 숫자가 훨씬 감소하였기는 하지만 가장 주요한 지표는 역시 골절에 대한 위험도이

므로 3개의 연구를 모두 종합해서 분석했다. 비스포스포네이트를 연장해서 6년 이상 3개의 약제를 투약했던 환자에서 발생한 모든 형태의 골절률은 9.3-10.6%였고 투약을 중지했던 환자에서는 8.0-8.8%였다(Table 1) [17]. 이것으로 알 수 있는 것은 수년간 투약 후 중지를 해도 골절률이 크게 증가하는 것은 아니라는 점이었다. 한편 이들 대부분의 임상연구를 보고했던 Black 등[18]은 같은 결과를 놓고 조금 다른 분석을 했다. 우선 이들 임상연구의 최종목표가 골밀도와 더불어 척추부 골절에 맞추어 표본수가 결정되었기에 앞선 분석과는 다른 접근을 했다. 대조군 환자 중 5년 임상 후 연장연구 중에 척추골절이 발생했던 사람들에서 골절에 대한 위험요소를 분석했다. 이들은 투약 시작 전 대퇴경부의 골밀도가 낮았던 경우와 이미 골절이 있었던 경우에 해당하였다. 따라서 1건의 척추골절을 막기 위해서 치료해야 하는 환자 수(number needed to treat, NTT)를 보면 척추골절이 이미 있진 않았던 건 간에 대퇴경부의 골밀도가 -2.5 이하면 지속적인 치료가 유효하였다. 척추골절이 있는 경우에는 대퇴경부 골밀도가 -2.0 이상인 군에서도 그러한 이득이 있다고 분석되었다(Table 2) [18]. 하지만 두 연구에서의 최종목표였던 척추부 골밀도 측면으로만 본다면 알렌드로네이트의 경우는 5년 투약 후, 졸레드로네이트의 경우 3년을 쓰고 나서 골소실이 거의 없으므로 조심스럽게 중단을 고려해 볼 수도 있겠다고 결론 내렸다. 그러나 여전히 이러한 비스포스포네이트 사용으로 인한 골절감소 효과가 어느 정도 유지될 지와 항

Table 2. Factors predicting fractures in the control group of the FLEX trial

Femoral neck BMD T score at start of extension	Risk difference (95% CI)	Nuber need to treat
All women in study		
T scores \leq -2.5	4.8 (0.8-9.2)	21
-2.5 < T scores \leq -2.0	3.0 (0.3-6.7)	33
T scores > -2.0	1.2 (0.2-2.8)	81
Women with no prevalence vertebral fracture		
T scores \leq -2.5	4.2 (0.6-9.1)	24
-2.5 < T scores \leq -2.0	1.6 (0.2-5.0)	63
T scores > -2.0	1.0 (0.1-2.6)	102
Women with prevalence vertebral fracture		
T scores \leq -2.5	5.8 (0.8-12.1)	17
-2.5 < T scores \leq -2.0	5.8 (0.8-13.6)	17
T scores > -2.0	2.0 (0.3-5.6)	51

From Black DM. N Engl J Med 2012;366:2051-2053.

후 투약 재개를 어떻게 결정할 수 있는가에 대한 연구가 더 필요하다.

그러나 한편 휴약기가 어떠한 골밀도의 변화나 골절률의 차이를 가져올 지에 대한 것도 아직 연구가 희박한 상황이라 휴약기를 고려함에 있어서도 주의가 필요하다. 3년간 리제드로네이트를 사용한 이후, 중단한 이후 1년간 골밀도의 변화와 골절 발생률을 관찰한 연구에서 Watts 등[19]은 1년의 휴약기에서 척추와 대퇴골 골밀도는 위약군과 비해서 높은 수치를 여전히 유지하기는 하였으나 중단 직전에 비해 유의미한 감소를 보이는 것을 보고하였다. 그러나 이러한 골밀도의 감소에도 불구하고, 1년 휴약기 동안의 척추 골절률은 이전 리제드로네이트 사용군이 위약군에 비해 46%가 여전히 감소된 것으로 나타나 3년 약제 복용 후 1년의 휴약기 동안에는 항골절 효과가 일부 지속됨을 보고한 바 있다. 5년간 알렌드로네이트를 투약한 FIT 연구 이후, 5년 연장 연구인 FLEX 연구에서 위약군에 포함된 이들을 대상으로 5년간의 휴약기 동안의 골밀도의 차이를 분석한 연구에서 5년간 척추골밀도의 경우 평균 1.3%, 전체 대퇴부 골밀도의 경우 -3.6% 그리고 대퇴경부 골밀도의 경우 -1.7% 정도의 변화를 보였다[20]. 전체적으로 5년간의 휴약기 동안 전체 대퇴골 골밀도의 경우 29%, 대퇴경부 골밀도의 경우 11%, 그리고 척추 골밀도의 경우 1% 정도의 대상자에서 5% 이상의 골밀도 감소를 보였다. 또한 고령일수록, 체질량 지수가 낮을수록, 그리고 기초 대퇴경부 T점수가 낮을수록 휴약기 동안의 골밀도의 감소폭이 큰 것으로 나타났다[20]. 그러나 이러한 골밀도 감소가 골절률의 증가와 어떠한 연관성을 보일지에 대해서는 추가적으로 연구가 되어야 한다.

이러한 여러 연구 결과들을 토대로 미국 식약청에서는 “적절한 투약 기간은 모른다. 비스포스포네이트를 투약하는 모든 환자는 주기적으로 치료를 지속할지에 대한 재검이 필요하다.”라는 문구를 넣도록 지시했다. 즉 치료 지속에 대해서는 개별 위험도를 따져봐야 한다는 결론이 된다. 일부 학회 등에서도 비스포스포네이트의 투약 유지 및 휴약기에 대해서 개개인의 위험에 따라서 결정을 하도록 권고하고 있다. 즉, 향후 골절에 대한 위험도가 낮은 비스포스포네이트 투약 대상자 중 비교적 젊고 골절 발생이 없었고 골밀도가 골감소증 치수에 도달한 경우는 3-5년 투약 후 중단을 고려해 볼 수 있겠다. 반대로 고령이고 골절이 이미 발생했고 골밀도가 여전히 골다공증 치수에 해당하는 경우와 같이 골절의 위험

도가 높다고 판단되는 경우는 지속적인 치료가 도움이 될 것이다[21].

결론적으로 비스포스포네이트는 효과적인 골다공증성 골절 예방 약제이다. 약제별 혹은 골절의 부위별 차이가 있을 수 있겠으나 3-5년의 사용을 통한 항골절 효과는 대부분의 비스포스포네이트에서 유효한 것으로 보고된 바 있다. 그러나 5년 이상의 장기적인 사용을 모든 골다공증 환자들에게 적용하기에는 아직 5년 이상의 사용에서의 항골절 효과에 대해서 다소 근거가 부족하다. 그러나 한편 단기간 투약 효과에 대한 분명한 증거 역시 부족하며 시작 후 언제까지 투약할 지에 대해서도 일정하게 정하기는 어렵다. 따라서 개개인 환자에서 예상되는 효과와 부작용을 평가하여 적절한 투약 기간 유지가 필요할 것으로 사료되며 5년 이상의 비스포스포네이트 사용으로 이득을 기대할 수 있을 것으로 판단되는 고위험군 환자에서의 지속 사용 시에는 장기 사용과 관련된 안정성 문제와 관련하여 모니터링이 필요할 것이다.

중심 단어: 비스포스포네이트; 골다공증; 안정성; 휴약기

REFERENCES

1. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone 2001; 29:517-522.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-521.
3. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999;353: 878-882.
4. Lee YK, Jang S, Jang S, et al. Mortality after vertebral fracture in Korea: analysis of the National Claim Registry. Osteoporos Int 2012;23:1859-1865.
5. Choi YJ, Oh HJ, Kim DJ, Lee Y, Chung YS. The prevalence of osteoporosis in Korean adults aged 50 years or older and the higher diagnosis rates in women who were beneficiaries of a national screening program: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. J Bone Miner Res 2012;27:1879-1886.
6. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone 2011; 49:2-19.
7. Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. Nat Rev Endocrinol 2011;8:81-91.

8. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011;71: 65-78.
9. Wright NC, Saag KG, Curtis JR, et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res* 2012;27:2325-2332.
10. Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, et al. Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)). *J Toxicol Sci* 2012;37:617-629.
11. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
12. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-1491.
13. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
14. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-468.
15. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-2938.
16. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243-254.
17. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis: where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; 366:2048-2051.
18. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis: for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051-2053.
19. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008;19:365-372.
20. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res* 2013;28:1319-1327.
21. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-1565.